

Elektrofiziološki mehanizmi i biljezi aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću srca

Electrophysiological mechanisms and indicators of arrhythmogenesis in patients with stable coronary artery disease

Anita Jukić, Zorislav Šušak, Damir Fabijanić*

Sažetak

Maligni poremećaji srčanoga ritma, koji rezultiraju iznenadnom srčanom smrću, vodeći su uzrok smrtnosti stanovništva razvijenih zemalja zapadnoga svijeta. Pretpostavlja se da oko 80% umrlih iznenadnom smrću ima koronarnu bolest srca s hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija. Štoviše, u većine umrlih osoba s koronarnom bolešću srca iznenadna srčana smrt je prva manifestacija te bolesti. Stoga, prepoznavanje rizika za nastajanje malignih poremećaja ritma i njihovo pravodobno sprječavanje postaje jedan od vodećih izazova suvremene kardiologije. Tijekom proteklih desetljeća brojna su istraživanja pokazala da niz pokazatelja mjerljivih u standardnom 12-kanalnom EKG-u pruža značajne informacije o pridruženim patološkim stanjima i upućuje na povećanu mogućnost nastajanja malignih aritmija, a time posredno i na mogućnost iznenadne srčane smrti. Rana istraživanja bavila su se značenjem QT intervala i iz njega izvedenih EKG pokazatelja poput QTc intervala, QT i QTc disperzije. Istraživanja provedena tijekom posljednjeg desetljeća ističu novije EKG biljege, poput Tpe intervala i Tpe/QT omjera. Namjera ovog rada je prikazati elektrofiziološke mehanizme aritmogeneze, te značenje EKG biljega aritmogeneze u razumijevanju patofizioloških procesa i predviđanju rizika za nastajanje malignih poremećaja srčanoga ritma u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću srca.

Ključne riječi: koronarna bolest srca; aritmogeneza; QT; Tpe; Tpe/QT

Summary

Malignant heart rhythm disorders, which result in sudden cardiac death, are the leading cause of mortality in the developed Western world. It is estimated that about 80% of sudden deaths are associated with coronary heart disease with hemodynamically significant coronary artery stenosis. Moreover, in most deaths associated with coronary heart disease, sudden cardiac death is the first manifestation of the disease. Therefore, recognizing the risk of developing malignant arrhythmias and preventing them in a time manner has become one of the leading challenges of modern cardiology. Over the past decades, numerous studies have shown that a number of indicators measurable in a standard 12-channel ECG provide significant information on associated pathological conditions and indicate an increased possibility of malignant arrhythmias, and thus, indirectly, the possibility of sudden cardiac death. Early studies addressed the significance of QT interval and derived ECG indicators such as QTc interval, QT dispersion and QTc dispersion. Researchers conducted over the last decade assert more recent ECG markers, such as Tpe interval and Tpe / QT ratio. The purpose of this paper is to present the electrophysiological mechanisms of arrhythmogenesis and the importance of ECG markers of arrhythmogenesis in understanding the pathophysiological processes and predicting the risk of malignant heart rhythm disorders in patients with stable coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease; arrhythmogenesis; QT; Tpe; Tpe / QT

Med Jad 2020;50(2):105-115

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; KBC Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila** (dr. sc. Anita Jukić, dr. med., prof. prim. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.)

Opća bolnica Zadar, Služba za internu medicinu, Odjel kardiologije (Zorislav Šušak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. prim. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med., KBC Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Šoltanska 2, 21 000 Split. E-mail: damirfabijanic62@gmail.com

Primljeno/Received 2020-04-30; Ispravljeno/Revised 2020-05-19; Prihvaćeno/Accepted 2020-05-21

Koronarna bolest srca (KBS) uzrokuje oko 50% pobola i 25% smrtnosti u razvijenim zemljama Zapada.¹ Više od 50% umrlih od KBS-a umre iznenadnom smrću, u podlozi koje su maligni poremećaji ritma: ventrikulska tahikardija (VT) i ventrikulska fibrilacija (VF). Štoviše, iznenadna srčana smrt često je prva klinička prezentacija KBS-a.¹

Unatoč spoznaji da je ishemija u opterećenju najčešći pokretač ventrikulskih aritmija u bolesnika s KBS-om, značenje opterećenjem izazvanih aritmija u predviđanju smrtnoga ishoda koronarnih bolesnika još uvijek je dvojbeno.² Dosadašnjim istraživanjima, kao mogući mehanizam u nastajanju malignih aritmija u bolesnika s KBS-om istaknute su promjene u repolarizaciji srčanoga mišića nastale tijekom ishemije.²⁻⁶ Pokazatelji nepostojanosti repolarizacije miokarda nastali tijekom tjelesnoga opterećenja koronarnih bolesnika, odraz su aritmijske vulnerabilnosti srčanog mišića, a time posredno i visokoga rizika iznenadne srčane smrti.²⁻⁵

Namjera ovoga rada je prikazati elektrofiziološke mehanizme aritmogeneze, te značenje elektrokardiografskih (EKG) biljega aritmogeneze u razumijevanju patofizioloških procesa i predviđanju rizika za nastajanje malignih poremećaja srčanoga ritma u bolesnika sa stabilnom KBS.

Ishemija i aritmogeneza

Akutna ishemija miokarda povezana je sa značajnim izvanstaničnim i unutarstaničnim biokemijskim i metaboličkim promjenama miokarda koje utječu na funkciju transmembranskih ionskih kanala, uzrokujući značajne promjene odrednica akcijskog potencijala miocita u mirovanju.^{7,8} Pod utjecajem ishemije mogu nastati promjene poput depolarizacije membranskog potencijala u mirovanju, smanjene brzine ulaženja iona u stanicu, usporenog provođenja impulsa, smanjene podražljivosti, skraćivanja akcijskog potencijala, promjene refraktornosti, povećane disperzije repolarizacije i abnormalnog automatizma.⁷⁻⁹ Sve navedene biokemijske i električne promjene ne događaju se istodobno, već se razvijaju postupno, stvarajući elektrofiziološki okidač i anatomske supstrat neophodan za poticanje gotovo svih poznatih mehanizama aritmogeneze: 1. povećani automatizam (spontani podražaj), 2. trigerirana aktivnost, 3. kruženje impulsa (reentry).⁷⁻⁹

Tjelesno opterećenje uzrokuje aktivaciju simpatičkoga sustava, acidozu i povećanje tjelesne temperature, što rezultira pokretanjem niza fizioloških refleksa, među kojima i povećanja frekvencije srca.¹⁰ Srčana frekvencija povećava se usporedo s povećanjem jačine opterećenja, nasuprot udarnog volumena koji se povećava samo na njegovom početku

i ubrzo dosiže plato.¹⁰ Povećanje frekvencije srca na početku opterećenja posredovano je smanjenjem tonusa vagusa, a potom podraživanjem sinoatrijskog čvora aktiviranim simpatičkim sustavom i povećanom razinom cirkulirajućih katekolamina.¹⁰

I frekvencija srca i promjene tonusa autonomnog živčanoga sustava utječu na trajanje akcijskog potencijala.^{7,11} Stoga je malo vjerojatno da će mehanizmi koji povezuju trajanje repolarizacije s frekvencijom srca ostati stabilni tijekom izlaganja tjelesnom opterećenju. U strukturno izmijenjenom srcu, promjene akcijskoga potencijala mogu biti različite u različitim dijelovima srca.^{7,11} Zato tjelesna aktivnost, poput drugih modulatora autonomnog živčanog tonusa, može utjecati na heterogenost repolarizacije i povećan rizik za nastajanje aritmija. Ishemija miokarda može biti osobito proaritmogena u slučaju visoke razine cirkulirajućih katekolamina, koje su dio fizioloških promjena tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti bolesnika s hemodinamski značajnim promjenama koronarnih arterija.^{7,11}

Heterogenost repolarizacije

Temeljna i klinička istraživanja električne aktivnosti u stijenci ventrikula provedena tijekom protekla dva desetljeća, značajno su unaprijedila spoznaje o ionskim i staničnim promjenama koje nastaju tijekom repolarizacije ventrikula i njihovom kliničkom značenju. Istraživanja stanične osnove T vala započela su prije više od stoljeća, u vrijeme kada je tehnika EKG snimanja bila u začecima i nastavila su se tijekom cijelog 20. stoljeća.¹²⁻¹⁷ Sukladno biofizičkim principima EKG snimanja da svi EKG otkloni zabilježeni na površini tijela odražavaju voltažne razlike (gradijente) unutar srca, pokazano je da je pozitivan T val, čiji je polaritet jednak polaritetu QRS kompleksa, odraz voltažnoga gradijenta koji nastaje tijekom repolarizacije ventrikula.¹⁴⁻¹⁶ Pritom, podudarnost polariteta QRS kompleksa i T vala upućuje na to da se valovi depolarizacije i repolarizacije ventrikula šire u suprotnim smjerovima. Dakle, da bi se u EKG zabilježili QRS i T otkloni jednakog polariteta, regije ventrikula koje su se prve depolarizirale, moraju se posljednje repolarizirati.¹⁴⁻¹⁶

Cohen i sur. su 1976. g. pokazali različito trajanje akcijskog potencijala u vršku i bazi lijevog ventrikula ovce, sugerirajući da je za pozitivnost T vala odgovoran voltažni gradijent između ovih dijelova ventrikula, prostorni, apiko-bazalni gradijent.¹⁷ Kasnijim istraživanjima pokazano je da značajna voltažna razlika između vrška i baze srca ne postoji ako se mjerne elektrode postave u iste slojeve stijenke.¹⁶ Moguće je stoga da je razlika u trajanju akcijskoga

potencijala, odnosno voltažni gradijent između apeksa i baze srca, zabilježena u istraživanju Cohena i sur., predstavljala razliku vrijednosti akcijskih potencijala izmjerenih u epikardu apeksa i endokardu baze srca.¹⁶

Drugo tumačenje podudarnosti polariteta QRS kompleksa i T vala, je mogućnost da je u normalnim uvjetima električna repolarizacija ventrikula suprotna njegovoj depolarizaciji, što za posljedicu ima transmuralni voltažni gradijent.¹⁴⁻¹⁶ Istraživanjem provedenim u ranim osamdesetim godinama prošloga stoljeća Higuchi i Nakaya su pokazali učinak repolarizacije pojedinih dijelova stijenke ventrikula na polaritet T vala.¹⁵ U tom je istraživanju hlađenje površine epikarda kunića rezultiralo duljim akcijskim potencijalom u epikardu i negativnim EKG zapisom T vala. Suprotno tomu, zagrijavanje epikarda je rezultiralo skraćivanjem akcijskog potencijala u epikardu i zapisom pozitivnog T vala. Istraživanje je uputilo na zaključak da za pozitivan polaritet T vala, akcijski potencijal u endokardu mora biti dulji za najmanje 40-60 ms od akcijskog potencijala u epikardu.¹⁵

M stanice

Ionska i stanična osnova transmuralnog gradijenta dokazana je početkom devedesetih godina prošloga stoljeća, pronalaskom nove skupine stanica u lijevom ventrikulu kunića. Ove je stanice, naknadno nazvane M (Moe, midmiokardne, Masonic) stanice, otkrio tim istraživača pod vodstvom C. Antzelevitcha.¹⁸ M stanice smještene su u lijevom ventrikulu, duboko u subendokardijalnom sloju.¹⁸⁻²¹ Histološki su slične stanicama epikarda i endokarda, a elektrofiziološki i farmakološki one su hibrid Purkinjeovih stanica i stanica ventrikula.¹⁸ Kao i Purkinjeova vlakna, M stanice na primjenu blokatora brzoaktivirajućih ispravljačkih K^+ kanala (*IKr*), reagiraju izrazitim produljenjem akcijskog potencijala i nastajanjem rane naknadne depolarizacije; ove se promjene značajno rjeđe događaju u stanicama epikarda i endokarda. Jednako tako, i u Purkinjeovim vlaknima i u M stanicama, tvari koje povećavaju izvanstaničnu ili staničnu razinu Ca^{2+} , rezultirat će odgođenom naknadnom depolarizacijom. Moguće je da upravo ovim mehanizmima M stanice sudjeluju u nastajanju poremećaja srčanoga ritma.^{18,21}

Dakle, epikardijalne, endokardijalne i M stanice primarno se razlikuju po repolarizacijskim svojstvima. Obilježje M stanica je da se prilikom smanjenja srčane frekvencije ili primjene lijekova koji produljuju akcijski potencijal, njihov akcijski potencijal produljuje nerazmjerno produljenju akcijskoga potencijala u stanicama epikarda i endokarda, što je

temelj za nastajanje abnormalnih ventrikulskih repolarizacija poput onih u sindromu dugog QT.¹⁶

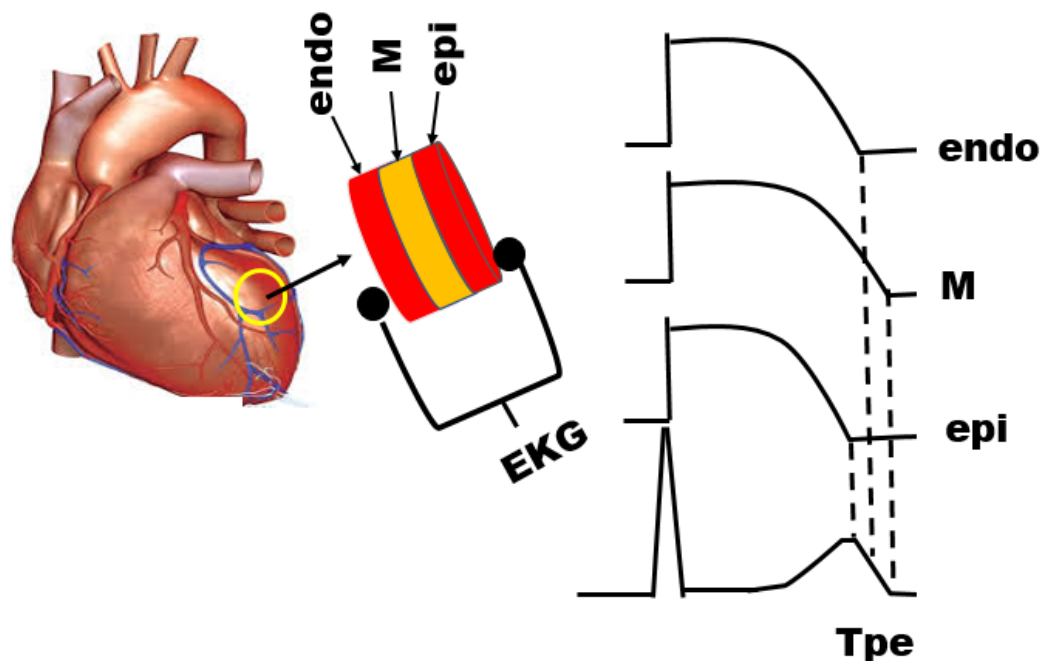
Raspodjela M stanica unutar stijenke ventrikula istražena je detaljno na lijevom ventrikulu kunića. Iako se ove stanice nalaze posvuda u stijenci lijevog ventrikula, M stanice s najduljim akcijskim potencijalom (u temeljnom ciklusu duljina akcijskog potencijala im je ≥ 2000 ms) najčešće su smještene u dubokom subendokardnom sloju i sredini mišićnoga sloja prednje stijenke lijevoga, te stijenci izlaznoga trakta desnog ventrikula.²² M stanice se, također, nalaze u dubljim slojevima endokarda, uključujući papilarne mišiće, trabekule i interventrikulski septum.^{22,23} Sukladno tome, Sicouri i sur. su pokazali da je transmuralna disperzija repolarizacije izmjerena u interventrikulskom septumu kunića veća nego u slobodnoj stijenci lijevog ventrikula.²³

Stanice s osobinama M stanica nađene su u stijenci ventrikula niza životinjskih vrsta, uključujući kunića, psa, zamorca, zeca i svinju.^{18,23-28} Još je uvijek nedovoljan broj istraživanja kojima je potvrđeno njihovo postojanje u srcu čovjeka.²⁸⁻³⁰ Drouin i sur. su, mjerenjima pomoću mikroelektroda postavljenima na isječcima tkiva zdravog ljudskog srca, prvi pokazali postojanje M stanica u ljudi.²⁹ Podudarni su rezultati Li i sur. koji su određivanjem osobina stanica, prethodno enzimatski izdvojenih iz zdravog i strukturno izmijenjenog ljudskog srca identificirali stanice s osobinama M stanica.³⁰ Opthof i sur. su, u istraživanju *in vivo*, primjenom unipolarne poniruće elektrode pokušali mapirati transmuralne razlike repolarizacije u ljudskom srcu, no pritom, nisu potvrdili postojanje M stanica, niti transmuralnu disperziju repolarizacije.¹¹

Odnos stanične transmembranske aktivnosti i EKG zapisa

U normalnim uvjetima, struktura koja se prva repolarizira, posljednja se depolarizira. Rana repolarizacija epikarda određuje jednak polaritet T vala i prethodećeg QRS kompleksa.²¹ Početak T vala je zbog postupnosti njegovog nastajanja često teško odrediv; uzrok je brži pad nagiba platoa ili 2. faze akcijskog potencijala u stanicama epikarda praćen stvaranjem transmuralnog voltažnog gradijenta. Gradijent se povećava postupno, usporedno s nastavkom repolarizacije stanica epikarda i dostiže maksimum u trenutku njegove potpune repolarizacije. Točka potpune repolarizacije epikarda odgovara vršku T vala (Slika 1).^{20,24}

Nedugo nakon epikarda, plato akcijskog potencijala događa se i u stanicama endokarda, zbog čega između endokarda i M regije nastaje voltažni gradijent smjera suprotnog voltažnom gradijentu nastalom između M



Slika 1. Simultani zapis akcijskog potencijala 3 vrste miokardijalnih stanica i pripadajućeg pseudo-EKG zapisa (bilježi se elektrodama postavljenim na isječak stijenke ventrikula). Završna repolarizacija epikardijalnih stanica podudarna je s EKG zapisom vrška T vala, a završetak repolarizacije M stanica s krajem T vala. Tpe interval predstavlja razliku trajanja akcijskih potencijala pojedinih stanica i usko korelira s transmuralnom disperzijom repolarizacije.

Picture 1 Simultaneous record of action potential of 3 myocardial cell types and associated pseudo-ECG record (recorded by electrodes placed on the ventricular wall clip). The final repolarization of epicardial cells coincides with the ECG record of T wave type and the end of M cell repolarization with T wave end. The Tpe interval represents the difference in the duration of action potentials of individual cells and closely correlates with transmural dispersion of repolarization.

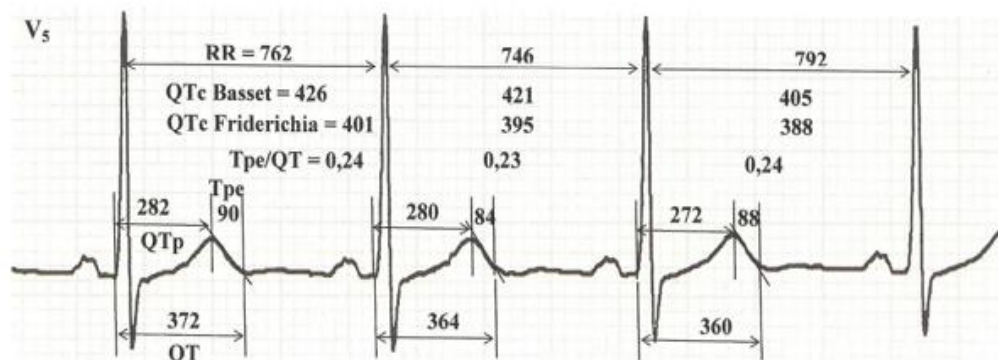
regije i epikarda.^{20,24} U normalnim okolnostima struja između M regije i epikarda, jača je od struje nastale između M regije i endokarda, što rezultira ispisom početnoga kraka T vala prema gore. Nakon potpune repolarizacije epikarda, nastavak repolarizacije endokarda uzrokuje progresivno veći voltažni gradijent između endokarda i M regije, što na EKG zapisu odgovara početku silaznog kraka pozitivnog T vala. Posljednje se repolariziraju M stanice, a njihova repolarizacija je u EKG predstavljena završnim segmentom T vala. Završetak T vala označava potpunu repolarizaciju M regije (Slika 1).^{20,24} Stoga, vremenski interval između vrška i završetka T vala predstavlja najveću razliku trajanja završne repolarizacije (disperziju repolarizacije) kroz stijenku ventrikula (transmuralna disperzija repolarizacije).^{20,24}

Biljezi aritmogenog rizika

Istraživanja aritmogeneze u bolesnika s KBS provedena tijekom posljednjih desetljeća bila su

usmjerena na značenje QT/QTc intervala i QT/QTc disperzije.^{3-5,31-39} U tom se slijedu spoznalo da je produljeni QT interval pokazatelj produljenog vremena repolarizacije,³⁸ a povećana QT disperzija odraz prostornih razlika repolarizacije miokarda klijetki.³⁹ Posljednjih se godina ističu dva novija EKG pokazatelja aritmogeneze: Tpe (engl. *T peak-to-end*) interval i Tpe/QT omjer.⁴⁰⁻⁵⁴ Prema dosadašnjim iskustvima ti su EKG pokazatelji jasno povezani s transmuralnom disperzijom ventrikulske repolarizacije, a njihove promjene obećavajući su pokazatelj aritmogenog potencijala.⁴⁰⁻⁵⁴

QT/QTc interval. QT interval (u EKG predstavlja zapis od početka QRS kompleksa do kraja T vala), označava vrijeme od početka depolarizacije do kraja repolarizacije ventrikula.⁵⁵ Normalne vrijednosti ovoga pokazatelja promjenjive su, nešto su dulje u žena i uz sporiju frekvenciju srca, zbog čega zahtijevaju usklađivanje s frekvencijom srca: korigirani QT interval – QTc interval (Slika 2).⁵⁵



pokazatelj variable	vrijednost 1 value 1	vrijednost 2 value 2	vrijednost 3 value 3	prosjeck average
QT	372	364	360	365
QTc Basset	426	421	405	417
QTc Friderichia	401	395	388	394
Tpe	90	84	88	87
Tpe/QT	0,24	0,23	0,24	0,24

- vrijednosti QT, QTc i Tpe izražene su u ms, a Tpe/QT omjer kao apsolutni broj
- the values of QT, QTc and Tpe are expressed in ms, and the Tpe/QT ratio as an absolute number

Slika 2. Izračunavanje vrijednosti pokazatelja aritmogeneze; određuje se prosječna vrijednost svakog od pokazatelja u 3 susljedna QRS kompleksa

Picture 2 Value calculation of indicators of arrhythmogenesis; the average value of each indicator in the 3 consecutive QRS complexes is determined

Poremećaji QT intervala mogu se svrstati u 3 oblika: 1. produljenje QT intervala, 2. povećanje disperzije QT intervala (QT disperzije) i 3. poremećaji QT intervala ovisni o promjeni srčane frekvencije (promjene QTc intervala).⁵⁶ Ove promjene QT intervala nisu nužno povezane, a svaki od poremećaja može se pojaviti samostalno. Dakle, vrijednosti jednog pokazatelja mogu biti patološke, a da su, istodobno, vrijednosti ostalih pokazatelja u granicama normalnih, referentnih, raspona.⁵⁶

Budući da QT interval obuhvaća i depolarizaciju ventrikula, vrijednost mu je ograničena u slučajevima kad njegovom produljenju doprinosi dulje trajanje QRS. Zato se u kliničkom radu vrijednosti QT intervala u pravilu ne određuju u bolesnika s blokovima grana Hisovog snopa ili nespecifičnim produljenjem interventrikulskog provođenja s trajanjem QRS kompleksa > 120 ms.^{55,56}

Osim što produljenje QT intervala prokazuje povećanu sklonost nastajanju aritmija, ono je samo po sebi aritmogeno.⁵⁷ Povećanu smrtnost u osoba s produljenim QT intervalom moguće je objasniti

pomoću nekoliko mehanizama. Naime, istraživanjima na životinjama pokazana je povezanost produljenog QT intervala s nastajanjem rane naknadne depolarizacije u kojoj abnormalna depolarizacija nastaje u 2. i 3. fazi akcijskog potencijala, dakle prije kraja repolarizacije, tijekom razdoblja relativne refrakternosti.⁵⁷ Dulji QT interval posljedično duljem trajanju akcijskog potencijala ventrikula, neupitno rezultira većom prostornom i vremenskom heterogenošću repolarizacije, pa je u tom slučaju repolarizacijska rezerva značajno smanjena.⁵⁸ Nezreli, triggerirani, akcijski potencijali nastali u fazi relativne refrakternosti, mogu pokrenuti funkcionalno kruženje impulsa u kojem aktivirana područja miokarda ventrikula ponovno aktiviraju područja s kraćim akcijskim potencijalom, uzrokujući postojeane polimorfne ventrikulske tahikardije koje, pak, mogu napredovati u VF i iznenadnu srčanu smrt.^{9,57-59}

U osoba s KBS, u kojih su tijekom testa opterećenja zabilježeni ventrikulski poremećaji ritma, pokazane su dulje vrijednosti QTc intervala u mirovanju, koje se tijekom opterećenja dodatno povećavaju.⁶⁰ Ipak,

vrijednosti QTc intervala koje bi predviđale pojavu malignih poremećaja ritma nisu utvrđene. Naime, čak i vrijednosti QTc intervala > 440 ms imaju nedovoljnu osjetljivost (43%), specifičnost (72%) i pozitivnu prediktivnu vrijednost (63%).⁵⁶ Moguće je zaključiti da unatoč brojnim istraživanjima uloga QTc intervala u predviđanju malignih ventrikulskih aritmija, kako u naoko zdravih osoba, tako i u bolesnika sa strukturnom bolešću srca, nije nedvojbeno potvrđena, pa se ovaj pokazatelj ne može sa sigurnošću primjenjivati u svakodnevnom kliničkom radu.

QT/QTc disperzija. QT disperzija – razlika između najduljeg i najkraćeg QT-intervalu na 12-kanalnom EKG – prihvaćena je kao mjera prostorne heterogenosti repolarizacije miokarda.^{61,62} Povećana QT disperzija upućuje na električki heterogen miokard, kao moguću posljedicu ishemije ili fibroze, te na mogućnost posljedičnog kruženja impulsa kao patofiziološkog temelja za nastajanje maligne ventrikulske aritmije i njom izazvane iznenadne srčane smrti.^{61,62}

U tom slijedu, Perkimki i sur. pokazali su pozitivnu povezanost povećane QT disperzije s pojavom VT, neovisno o stupnju disfunkcije lijeve klijetke i drugih kliničkih osobina bolesnika, temeljem čega se ističe kako ova jednostavna neinvazivna mjera dobivena iz standardnog 12-kanalnog EKG-a značajno doprinosi prepoznavanju rizika nagle srčane smrti.⁶² Ipak, nasuprot tome, niz drugih istraživanja, poput The Strong Heart Study, u koje je bilo uključeno 1839 američkih Indijanaca i podanalize ValHeFT (Valsartan Heart Failure Trial) u koju je uključeno 313 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, pokazala su da je QT disperzija snažniji navjestitelj ukupne, nego srčano-žilne smrtnosti.^{63,64}

U literaturi se navode i drugi značajni nedostaci ovoga EKG pokazatelja. Naime, unatoč pokušaju određivanja normalnih i patoloških vrijednosti QT disperzije (smatra se da su vrijednosti QT disperzije u mirovanju u zdravih osoba u rasponu od 30-60 ms, a u bolesnika s KBS-om od 60-80 ms), niz je istraživanja pokazao preklapanje vrijednosti u ispitanika sa i bez strukturne bolesti srca.^{61,62} Također, zbog nepostojanja standardiziranog postupka, opažene su značajne razlike u određivanju (mjeranju) ovoga pokazatelja.⁶⁵ Konačno, u procjeni prostorne heterogenosti repolarizacije i aritmogenog rizika, dostupni su i drugi provjereni elektrofiziološki biljezi, poput smanjene varijabilnosti srčane frekvencije (engl. *RR variability*), koji su bolje povezani sa sklonošću aritmijama od povećane QT disperzije.⁶⁵

U tom je slijedu grupa elektrofiziologa razmatrala koncept QT disperzije, kao biljega heterogenosti repolarizacije, dovodeći u pitanje postojanje fizičke

osnove ovoga fenomena.⁶⁶ Štoviše, zbog niza, u ranijem tekstu navedenih, tehničkih ograničenja prilikom određivanja QT disperzije, mišljenja su da je, ukoliko ne dođe do korjenitih promjena u tehnologiji ili metodologiji njezinog određivanja, malo vjerojatno da će određivanje QT disperzije biti korisno u svakodnevnom kliničkom radu.

Tpe interval i Tpe/QT omjer. Tpe interval, vrijeme je repolarizacije miokarda koje se na standardnom EKG zapisu određuje mjerenjem udaljenošću od vrha do kraja T vala (Slika 2). Tpe/QT omjer, omjer je tih biljega određenih u istom EKG odvodu. Prema dosadašnjim iskustvima, ti su EKG pokazatelji repolarizacije jasno povezani s prostornom, po svemu sudeći transmuralnom disperzijom ventrikulske repolarizacije, a njihove promjene obećavajući su pokazatelj aritmogenog rizika.⁴¹⁻⁴⁶ Naime, transmuralna disperzija repolarizacije miokarda odražava neujednačenost repolarizacije ventrikula koja rezultira razlikom napona (voltažnim gradijentom) unutar ventrikulske stijenke.⁴¹⁻⁴⁶

Mehanizam produljenja Tpe intervala i posljedičnog poremećaja ventrikulske repolarizacije predstavili su Antzelevich i sur.^{21,22} Prema njihovim opažanjima, tijekom razdoblja u kojem je epikard repolariziran i u cijelosti podražljiv, M stanice su još uvijek u procesu repolarizacije i sklone nastajanju rane naknadne depolarizacije.^{21,22} U takvom stanju, rana naknadna depolarizacija s ishodištem u M stanicama može započeti kruženje impulsa i održavati ga dovoljno dugo za nastajanje polimorfne VT ili VF.

Naknadnim istraživanjima pokazana je nedvojbeno povezanost ovoga EKG biljega s povećanim rizikom nastajanja ventrikulskih aritmija u nizu kliničkih stanja. Njegovo je produljenje zabilježeno u bolesnika s produljenim QT sindromom (kongenitalnim ili stečenim), kratkim QT sindromom, Brugada sindromom, akutnim infarktom miokarda i hipertrofijskom kardiomiopatijom.⁴⁰⁻⁴⁷ Dva novija istraživanja ojačala su stavove o Tpe intervalu kao pokazatelju sklonosti nastajanju ventrikularnih aritmija. Tatlisu i sur. su pokazali da su Tpe interval i Tpe interval uprosječen prema frekvenciji srca (korigirani Tpe - Tpec) dobar navjestitelj bolničke i dugoročne smrtnosti bolesnika s akutnim infarktom, podvrgnutih primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (engl. *percutaneous coronary intervention*, PCI).⁵¹ Hetland i sur. su, pak, pokazali da je Tpe interval neovisni navjestitelj potrebe ugradnje implantabilnog kardioverter defibrilatora (engl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD) u bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda.⁵² Naime, nakon prilagođavanja prema dobi, istisnoj frakciji i trajanju QRS kompleksa, pokazali su da je Tpe interval u bolesnika sa zabilježenim ventrikulskim

aritmijama značajno dulji od istoga u bolesnika bez potvrđenih ventrikulskih aritmija.⁵²

Tpe/QT omjer doima se još osjetljivijim aritmogenim pokazateljem, budući da je stalan i neovisan o promjenama u frekvenciji srca; naime, vrijednosti Tpe i QT intervala tijekom povećanja frekvencije mijenjaju se u razmjernim i usporednim omjerima.⁵³ Rezultati niza istraživanja pokazuju da je Tpe/QT omjer, značajan biljeg aritmogeneze u stanjima s kratkim, normalnim i dugim QT intervalom, kao i u stečenim i prirođenim kanalopatijama.^{40,45} Poput Tpe intervala, Tpe/QT omjer se povećava u akutnom infarktu miokarda, produljenom i skraćenom QT sindromu, u bolesnika s Brugada sindromom, te u bolesnika u kojih su ventrikulske aritmije izazvane elektrofiziološkim postupcima poput programirane ventrikulske stimulacije.^{40,45}

Produljenje Tpe intervala i Tpe/QT omjera, a time moguće i veća sklonost malignim poremećajima ritma, pokazana je i u bolesnika s ektazijom koronarnih arterija i fenomenom sporog protoka nakon PCI (engl. *slow re-flow phenomenon*).^{48,49} Jednake promjene novih biljega aritmogeneze pokazane su i u bolesnika sa završnim stadijem zatajivanja bubrega, te bolesnika na dijalizi.⁵⁰

Najveću osjetljivost novi biljezi aritmogeneze imaju ako se određuju u prekordijskim odvodima.⁶⁷⁻⁶⁹ Prekordijski EKG odvodi su unipolarni odvodi usmjereni prema središtu Einthovenova trokuta, odnosno središtu srca, čije električne potencijale bilježe preko stijenke lijeve klijetke. Zbog toga se pretpostavlja da Tpe interval zabilježen u prekordijskim odvodima najbolje odražava transmuralnu disperziju repolarizacije nastalu u pojedinim segmentima lijeve klijetke. Nasuprot prekordijskim odvodima, bipolarni odvodi s udova, uključujući I, II, III odvod, ne bilježe električne potencijale srca preko stijenke ventrikula, zbog čega Tpe intervali određeni u tim odvodima – iako mogu biti pokazatelji transmuralne disperzije repolarizacije – vjerojatnije odražavaju globalnu (uključujući i apikobazalnu i interventrikulsku) disperziju repolarizacije.^{70,71}

Smatra se da je povećanje transmuralne disperzije repolarizacije osobito aritmogeno, jer razlike u repolarizaciji i refraktornosti nastaju na vrlo maloj udaljenosti (određenoj tek debljinom stijenke ventrikula), stvarajući vrlo strm repolarizacijski gradijent.^{72,73} Pretpostavlja se da je upravo strmina replarizacijskog gradijenta, prije negoli njegov intenzitet, glavna odrednica aritmogenosti. Prostorne - apikobazalna ili interventrikulska – disperzije, repolarizacije su od manjeg značenja za nastajanje aritmija, budući da se događaju na većoj udaljenosti/površini i značajno su rjeđe udružene sa strmim repolarizacijskim gradijentom.^{72,73}

U razmatranju transmuralne disperzije repolarizacije, značajno je da je ona bitno drugačija u različitim područjima ventrikulskog miokarda, napose u patološkim uvjetima. Posljedično tomu, preporuka je da se vrijednosti Tpe intervala određuju neovisno u svakom od prekordijskih odvoda, te da se vrijednosti Tpe intervala izmjerene u nekoliko različitih odvoda ne uprosječaju, već da se najveća od njih koristi u procjeni aritmogenog potencijala.⁷²

EKG biljezi aritmogenog rizika u bolesnika sa stabilnom KBS

Hemodinamska značajnost stenoza koronarnih arterija pokazuje se tijekom povećanja potrebe miokarda za kisikom, koju u najvećoj mjeri uzrokuje povećana frekvencija srca tijekom tjelesnih aktivnosti.^{74,75} Stoga podatak da se iznenadna smrt u velikom broju koronarnih bolesnika događa tijekom tjelesne aktivnosti, kao temeljni patofiziološki mehanizam za nastanak voltažnog gradijenta i posljedičnih malignih aritmija, ističe ishemiju miokarda u područjima koje opskrbljuju koronarne arterije s hemodinamski značajnim suženjima (> 50% smanjenja protočnog lumena).^{2,74} U tom su slijedu značajna istraživanja o promjenama biljega aritmogeneze kao surogata potencijalnih nepovoljnih kliničkih ishoda tijekom opterećenja.

U istraživanju Yi i sur. uočena je pozitivna povezanost produljenja QT i QTc intervala zabilježenog tijekom opterećenja u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda i rizikom od iznenadne srčane smrti.⁴ Istodobno, u tom istraživanju nije zabilježena pozitivna veza između ishemijom potaknutog povećanja QT disperzije i iznenadne srčane smrti.⁴ Nasuprot tomu, tri istraživanja provedena u bolesnika s KBS-om pokazala su pozitivnu povezanost ishemije s povećanjem QT disperzije zabilježene tijekom testa opterećenja.^{5,76,77}

Tek su dva istraživanja procijenila promjene novih pokazatelja aritmogeneze u bolesnika s KBS-om, podvrgnutih testu opterećenja na pokretnoj traci.^{44,78} U istraživanju Koranzopulosa i sur. u bolesnika sa stabilnom KBS, vrijednosti QTc intervala, Tpe intervala i Tpe/QT omjera, značajno su se povećavale tijekom opterećenja.⁴⁴ Time je iznova pokazano da ishemija miokarda koja nastaje ili se pogoršava tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti smanjuje repolarizacijsku rezervu, izlažući bolesnike s KBS-om povećanom riziku za nastajanje malignih poremećaja ritma. Manji aritmogeni rizik u ispitanika bez KBS-a pokazan je skraćenjem Tpe intervala tijekom vršnog opterećenja, te nepromijenjenim vrijednostima QTc intervala i Tpe/QT omjera. Navedeno je istraživanje

bilo prvo koje je pokazalo pogoršanje novih pokazatelja aritmogeneze u bolesnika s KBS-om tijekom opterećenja, potvrđujući mogućnost da ishemija uzrokovana ili pogoršana opterećenjem povećava aritmogeni rizik u bolesnika s hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija.⁴⁴ Nastavljajući se na ovo istraživanje, Jukić i sur. po prvi su put istraživali učinke opterećenjem izazvane ishemije na nove pokazatelje aritmogeneze u bolesnika sa stabilnom KBS-om svrstanim prema nalazu koronarografije.⁷⁸ U tom su istraživanju po prvi put promjene novih pokazatelja aritmogeneze u bolesnika s hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija, uspoređene prije i nakon uspješne PCI. Budući da su kriteriji uključivanja omogućili formiranje homogene skupine ispitanika i umanjili utjecaj komorbiditeta, rezultati toga istraživanja se s velikom sigurnošću mogu tumačiti u kontekstu utjecaja opterećenjem potaknute ishemije na pogoršanje heterogenosti repolarizacije kao temelja za kruženje impulsa i nastajanje malignih ventrikulskih aritmija u bolesnika sa stabilnom KBS.⁷⁸

U istraživanju Jukić i sur. tijekom testa opterećenja zabilježeno je povećanje vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera u bolesnika sa značajnim stenozama koronarnih arterija. Nasuprot tomu, u bolesnika bez značajnih stenoza koronarnih arterija, vrijednosti ovih pokazatelja su se tijekom opterećenja smanjivale.⁷⁸ Štoviše, vrijednosti Tpe intervala i Tpe/QT omjera, jedine su od pokazatelja aritmogeneze pozitivno korelirale s težinom KBS iskazane SYNTAX zbrojem. Ova opažanja upućuju na vjerojatnost da u bolesnika s KBS-om, opterećenjem potaknuta ishemija, u sudjelovanju s povećanom simpatičkom aktivnošću i povećanom razinom cirkulirajućih katekolamina, uzrokuje povećanu transmuralnu disperziju ventrikulske repolarizacije, te tako potiče fenomen kruženja impulsa i pojavu VT/VF.⁷⁸ Nakon PCI, trendovi promjena pokazatelja aritmogeneze tijekom opterećenja se u koronarnih bolesnika izjednačavaju s kontrolnom skupinom ispitanika bez značajnih stenoza koronarnih arterija.⁷⁸ Izgledno je stoga, da ponovna uspostava opskrbe krvlju, normalizira opterećenjem potaknute promjene repolarizacije, upućujući na zaključak da revaskularizacija prethodno ishemičnog miokarda smanjuje aritmogeni potencijal srčanoga mišića u bolesnika sa stabilnom KBS.

Zaključak

Ishemija miokarda koja tijekom tjelesnih aktivnosti nastaje u bolesnika s hemodinamski značajnim stenozama koronarnih arterija, uzrok je neujednačenosti (heterogenosti) repolarizacije i posljedičnog

voltažnog gradijenta odgovornog za nastajanje malignih poremećaja srčanoga ritma, čestog uzroka smrti bolesnika s KBS-om. Izgledno je da je uzrok aritmogeneze, transmuralni voltažni gradijent u osnovi kojeg su elektrofiziološke osobitosti M-stanica, koje na ishemiju odgovaraju značajnim produljenjem akcijskog potencijala i sklonošću ranoj naknadnoj depolarizaciji. Elektrokardiografski biljezi aritmogeneze trenutno su primjenjiviji u proučavanju patofizioloških promjena, tumačenju njihovih posljedica, te procjeni učinkovitosti terapijskih postupaka, nego u prepoznavanju bolesnika sklonih malignim poremećajima srčanoga ritma, a time i iznenadnoj srčanoj smrti.

Literatura

1. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51:213-28.
2. Elhendy A, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Mahoney D, Burger KN, Pellikka PA. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;90:95-100.
3. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, et al. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;81:564-8.
4. Yi G, Crook R, Guo XH, Staunton A, Camm AJ, Malik M. Exercise-induced changes in the QT interval duration and dispersion in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction. *Intern J Cardiol.* 1998;63:271-9.
5. Masaki N, Takase B, Matsui T, Kosuda S, Ohsuzu F, Ishihara M. QT peak dispersion, not QT dispersion, is a more useful diagnostic marker for detecting exercise-induced myocardial ischemia. *Heart Rhythm.* 2006;3:424-32.
6. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest.* 2005;115:2305-15.
7. Ghuran AV, Camm AJ. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias. *Br Med Bull.* 2001;59:193-210.
8. De Groot JR, Coronel R. Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res.* 2004;62:323-4.
9. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc Res.* 1996;32:593-603.
10. Vella CA, Robergs RA. A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med.* 2005;39:190-5.
11. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, et al. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: T(p-e) interval does not

- reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm*. 2007; 4:341-8.
12. Mines GR. On functional analysis by the action of electrolytes. *J Physiol*. 1913;46:188-235.
13. Asham R, Ferguson FP, Gremillion AL, et al. The effect of cycle length changes upon the form and amplitude of the T deflection of the electrocardiogram. *Am J Physiol*. 1945;143:453-67.
14. Burgess MJ. Relation of ventricular repolarization to electrocardiographic T wave form and arrhythmia vulnerability. *Am J Physiol*. 1979;236:H391-H402.
15. Higuchi T, Nakaya Y. T wave polarity related to the repolarization process of epicardial and endocardial ventricular surfaces. *Am Heart J*. 1984;108:290-5.
16. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98:1928-36.
17. Cohen IS, Giles WR, Noble D. Cellular basis for the T wave of the electrocardiogram. *Nature*. 1976;262:657-61.
18. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: The M cell. *Circ Res*. 1991;68:1729-41.
19. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, LeMarec H. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:185-92.
20. Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*. 1998;98:1921-7.
21. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10:1124-52.
22. Sicouri S, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6:591-603.
23. Sicouri S, Glass A, Ferreiro M, Antzelevitch C. Transseptal dispersion of repolarization and its role in the development of torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:441-7.
24. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S. Cellular Basis for QT Dispersion. *J Electrocardiol*. 1998;30 Suppl: 168-75.
25. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiologic properties of epicardium, midmyocardium and endocardium: In vitro and in vivo correlations. *Circulation*. 1996;94:1981-8.
26. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. A weaker IKs contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res*. 1995;76:351-65.
27. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:259-77.
28. Weirich J, Bernhardt R, Loewen N, Wenzel W, Antoni H. Regional- and species-dependent effects of K-channel blocking agents on subendocardium and mid-wall slices of human, rabbit, and guinea pig myocardium. *Pflügers Arch*. 1996;431:R130.
29. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:185-92.
30. Li GR, Feng J, Yue L, Carrier M. Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am J Physiol*. 1998;275:H369-H377.
31. Zaputović L, Mavrić Z, Zaninović-Jurjević T, Matana A, Bradić N. Relationship between QT dispersion and the incidence of early ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1997;62:211-6.
32. Laakso M, Aberg A, Savola J, Pentikainen PJ, Pyörälä K. Diseases and drugs causing prolongation on the QT interval. *Am J Cardiol*. 1987;59:862-5.
33. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbrouche JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84:1516-23.
34. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *Circulation*. 1994;90:779-85.
35. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J*. 1993;70:43-8.
36. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991;83:1888-94.
37. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all cause mortality in the elderly: The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 1999;20:278-84.
38. Kupersmith J. Long QT sindrom. In: Singer I, Kupersmith J. Ed. *Clinical manual of electrophysiology*. Baltimore, SAD: Williams and Wilkins; 1993, p.143-68.
39. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J*. 1993;71:511-4.
40. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010;12:271-4.
41. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients

- undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009;42:555-60.
42. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:441-7.
43. Karaman K, Altunkaş F, Cetin M, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20:338-44.
44. Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, et al. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:37-40.
45. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1828-34.
46. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol.* 2002;25:335-9.
47. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:671-6.
48. Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kirma C. Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anatol J Cardiol.* 2015;15:463-7.
49. Karaagac K, Yontar OC, Tenekecioglu E, et al. Evaluation of Tp-Te interval and Tp-Te/QTc ratio in patients with coronary artery ectasia. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:2865-70.
50. Kalantzi K, Gouva C, Letsas KP, et al. The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:322-7.
51. Tatlisu MA, Özcan KS, Güngör B, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis.* 2014;25:399-404.
52. Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, Erikssen G, Kongsgaard E, Edvardsen T. A novel ECG-index for prediction of ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19:330-7.
53. Taşolar H, Ballı M, Çetin M, Otlı YÖ, Altun B, Bayramoğlu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20:53-61.
54. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41:567-74.
55. Barić Lj. *Elektrokardiografija u praksi.* Zagreb: Lek Zagreb d.o.o.; 2003, str. 11-36.
56. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000;42:359-84.
57. Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S, Li YG, Woosley RL, Franz MR. Electrophysiologic features of torsades de pointes: insights from a new isolated rabbit heart model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997;8:1148-58.
58. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med.* 2006;259:59-69.
59. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107:96-101.
60. Cuomo S, De Caprio L, Acanfora D, et al. Relationship between QT interval duration and exercise induced ventricular arrhythmias. *Eur Heart J.* 1989;10:622-7.
61. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2625-40.
62. Perkimki J, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuru HV. Dispersion of QT intervals in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:174-9.
63. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation.* 2000;101:61-6.
64. Senft MK. QT-Dispersion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Subgruppenanalyse der 313 deutschen Studienteilnehmer der ValHeFT-Studie. Thesis. Available form: URL: <http://tumb1.biblio.tu-muenchen.de/pub/diss/me/2001/senf.pdf>
65. Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990's. *Circulation.* 1999;99:2477-8.
66. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of ventricular repolarization: Reality? Illusion? Significance? *Circulation.* 1998;97:2491-3.
67. Antzelevitch C. T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:555-7.
68. Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1369-78.
69. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998;98:1928-36.
70. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, et al. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm.* 2007;4:341-8.
71. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, et al. In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm.* 2005;2:162-9.
72. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in

- the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2074-85.
73. Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, Rosenbaum DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation.* 2002;105:1247-53.
74. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:e44-e164.
75. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev.* 2008;88:1009-86.
76. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J.* 1998;135:88-92.
77. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, et al. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;81:564-8.
78. Jukić A, Carević V, Zekanović D, et al. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Exercise-Induced Repolarization Changes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2015; 116:853-7.

